Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

BEEINFLUSSUNG DER SÄUREKONZENTRATION UND SÄURELEISTUNG DES MAGENS DURCH ESSENTIELLE AMINOSÄUREN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Raija-Leena Lahtinen
aus Kyyjärvi / Finnland

Würzburg, den 26. Oktober 1979

1980

Aus der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg

Direktor: Professor Dr.med. H.A. Kühn

BEEINFLUSSUNG DER SÄUREKONZENTRATION UND SÄURELEISTUNG DES MAGENS DURCH ESSENTIELLE AMINOSÄUREN

Inaugural-Dissertation
verfaßt und der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Julius-Maximilians-Universität Würzburg
zur
Erlangung der medizinischen Doktorwürde

vorgelegt von
Raija-Leena Lahtinen
aus Kyyjärvi / Finnland

Würzburg, den 26. Oktober 1979

Referent:	Professor Dr.med. L. Maiwald
Korreferent:	Professor Dr.med. H.A. Kühn
Dekan:	Professor Dr.med. K.-H. Wulf

Tag der mündlichen Prüfung: 9. Juni 1980

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Gedruckt mit Genehmigung der Hohen Medizinischen Fakultät
der Universität Würzburg

INHALTSVERZEICHNIS

Seite

I. EINLEITUNG 1

II. ALLGEMEINER TEIL 2

A. FAKTOREN, WELCHE DIE SÄURESEKRETION DES MAGENS BEEINFLUSSEN 2

a) Kephale Phase 2
b) Gastrale Phase 3
c) Intestinale Phase 4

B. BEDEUTUNG DER PROTEOLYSE FÜR DEN REGULATIONSMECHANISMUS DER MAGENSEKRETION 5

a) Abhängigkeit vom pH-Wert 5
b) Abhängigkeit vom Substrat 6
c) Abhängigkeit von der Qualität der Spaltprodukte 8

C. PROTEOLYTISCHE SPALTPRODUKTE UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE MAGENFUNKTION 10

a) Bezogen auf Säureproduktion 10
b) Bezogen auf Durchblutung und Innervation 11

III. FRAGESTELLUNG 13

IV. PATIENTENGUT, MATERIAL, METHODIK, ART DER AUSWERTUNG 14

A. PATIENTENGUT 14

B. MATERIAL 16

C. METHODIK 17

D. ART DER AUSWERTUNG 18

Seite

V. ERGEBNISSE 19

A. ERGEBNISSE DER GRUPPENUNTERSUCHUNG 19

a) Nach Vorausgabe des Aminosäuregemisches vor Pentagastrinstimulation 19

b) Bei Verabreichung des Aminosäuregemisches nach Pentagastrinstimulation 20

c) Die Vergleichsgruppe 22

B. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE 23

a) Volumen 23

b) Freie Säure- und Gesamtsäurekonzentration 23

c) BAO und PAO 24

RESULTATE 25

VI. DISKUSSION 32

A. DISKUSSION DES UNTERSUCHUNGSVERFAHRENS 32

B. DISKUSSION DER ERGEBNISSE 33

C. PRAKTISCHE BEDEUTUNG DER ERHOBENEN BEFUNDE 36

VII. ALLGEMEINE ZUSAMMENFASSUNG 38

LITERATURVERZEICHNIS I - VII

I. E I N L E I T U N G

Andere Untersuchungen haben gezeigt, daß den durch Magenproteolyse aus Nahrungseiweiß freigesetzten Aminosäuren eine Regulations-beeinflussende Wirkung zukommt.

Grundsätzlich stellt sich die Frage, ob essentielle Aminosäuren, vor oder nach Stimulation der Magensäuresekretion verabreicht, die Säureproduktion und -konzentration im Magenlumen zu verändern vermögen.

In der vorliegenden Untersuchung wurde deshalb ein Gemisch aus l-Tyrosin und l-Tryptophan in zwei verschiedenen Konzentrationen vor bzw. nach erfolgter Pentagastrinstimulation intragastral verabreicht und anschließend geprüft, ob die Prämedikation auf die stimulierte Sekretion des Magens Einfluß hat.

II. A L L G E M E I N E R T E I L

A. FAKTOREN, WELCHE DIE SÄURESEKRETION DES MAGENS BEEINFLUSSEN

Der gesunde Magen weist stets eine minimale Ruhesekretion auf. Das Ruhesekret besteht vorwiegend aus Schleim, zeigt neutralen bis alkalischen Charakter und ist frei von HCl und Pepsin.
Die Sekretion des eigentlichen Verdauungssaftes erfolgt nur auf besondere Erregung hin, durch chemische und nervöse Reizung des Magens.
Der regelrechte Magensaft ist eine klare Flüssigkeit mit einem pH-Wert zwischen 1,0 und 1,5 und beinhaltet neben Schleim, Wasser und Elektrolyten Fermente (Pepsin und Kathepsin = Gastricsin) und Salzsäure. Produktionsorte der Fermente sind die Hauptzellen der Magenschleimhaut, die Salzsäure wird in den Belegzellen und der Schleim in den Nebenzellen gebildet. Die Gesamtproduktion an Magensaft beträgt beim gesunden Menschen täglich 1,0 bis 1,5 Liter (31).
Die Magensaftsekretion wird unterteilt in eine kephale, eine gastrale und eine intestinale Phase.

a) K e p h a l e P h a s e

Die kephale Phase (auch nervöse oder psychische Phase genannt) wird durch Innervation des Magens durch den Nervus vagus aufgrund äußerer Sinneswahrnehmungen wie Sehen, Schmecken, Riechen oder selbst durch die alleinige geistige Vorstellung von Nahrung ausgelöst. Der Nervus vagus wirkt entweder direkt auf die Magenzellen oder indirekt über eine acetylcholinbedingte Gastrinfreisetzung. Ausgangspunkte der Impulse sind die Großhirnrinde und ein hypothalamisches Zentrum.

Die kephale Phase wurde 1889 von Pawlow entdeckt. Er zeigte bei der sogenannten "Scheinfütterung" von Hunden mit Speiseröhrenfistel, daß die Anwesenheit der Nahrung im Magen keine Voraussetzung für die Magensäuresekretion ist. In einer weiteren Untersuchung zeigte Pawlow, daß die vagale Stimulation der Säuresekretion nach Vagotomie unterbleibt (31).

b) Gastrale Phase

Die gastrale Phase wird in der Pars pylorica des Magens ausgelöst und hormonal auf den Bereich der spezifischen Drüsen im Corpus und Fundus des Magens übertragen. Wirksame Substanz ist Gastrin (ein Peptid aus 17 Aminosäuren), das sich in den Extrakten der Pars pylorica findet, in die Blutbahn aufgenommen wird und die Magensekretion anregt (31).
Schon 1905 berichtete Edkins über die Beobachtung eines sekretionsfördernden Substrats aus der Schleimhaut des Antrums. 1938 bestätigte Komarow die Gastrin-Theorie (46).
Unmittelbare Ursachen der Gastrinfreisetzung sind Dehnung des pylorischen Anteils des Magens durch die Nahrungsaufnahme und das Vorhandensein bestimmter Anregerstoffe in der zugeführten Nahrung, wobei die wirksamsten Stoffe der Auslösung der Magensekretion Eiweiße und ihre Spaltprodukte sowie Alkohol sind (31). Die gastrale Phase setzt 10 - 20 Minuten nach Nahrungseinnahme ein (11).
Die gastrale Phase wird hauptsächlich nur auf humorale Wirkungen zurückgeführt. Die Durchtrennung der Nervi vagi bleibt ohne Einfluß, jedoch die Exstirpation der Pars pylorica des Magens hebt diese Phase der Magensekretion auf (31).
Nach UVNÄS (57) wird Gastrin in geringem Maße jedoch auch durch Vagusreiz mobilisiert. Nyhus hat daher folgende Phaseneinteilung vorgeschlagen: 1. direkte vagale, 2. vagoantrale, 3. logal-antrale und 4. intestinale Phase der Magensekretion (46).

Die Regelung einer adäquaten gastralen Säuresekretion kann nicht ohne hemmende Faktoren funktionieren. Physiologische Inhibitoren sind: Hemmung der Gastrin-Freisetzung in der Antrumschleimhaut bei pH < 2,0, Substanzen aus der Dünndarmschleimhaut (Sekretin, Pankreozymin, Enterogastrone, Serotonin), Glukagon aus den Pankreasinseln und lokal-nervale Faktoren (46).

c) Intestinale Phase

Die Magensaftsekretion wird erneut angeregt, wenn Speisebrei in das Duodenum übertritt. Die wirksamen Reize sind Dehnung des Darmrohres und Anwesenheit des Chymus. Die Auslösung der Sekretion erfolgt dabei über einen gleichen Mechanismus wie bei der gastralen Phase ohne direkte Beteiligung der Nerven, wobei nervöse Komponenten jedoch geringgradig mitwirken können. Auch in Duodenalextrakten ist Gastrin gefunden worden, aber sehr viel unregelmäßiger und von geringerer Wirksamkeit als in der Pars pylorica (31).

Nach OTTENJANN (46) kommt der intestinalen Phase nur eine geringe Bedeutung zu. Eingeleitet wird sie, wenn wenig saurer Magensaft mit einem pH-Wert über 4,0 ins Duodenum gelangt.
Nach DAVENPORT trägt die intestinale Phase etwas mehr als 10 % zur gesamten sekretorischen Reaktion auf eine Mahlzeit bei. Sie setzt erst mit einer Verzögerung von 2 - 4 Stunden ein und kann über 8 Stunden hin anhalten (17).

B. BEDEUTUNG DER PROTEOLYSE FÜR DEN REGULATIONSMECHANISMUS DER MAGENSEKRETION

Unverdautes Eiweiß und primäre Spaltprodukte (Peptone und Polypeptide) sind bei direktem Einbringen in den Magen ohne Wirkung auf die Säuresekretion (17). Erst die intragastrale Proteolyse schafft die Freisetzung von sekretionswirksamen Eiweißbruchstücken (Peptiden und Aminosäuren). Die wichtigsten proteolytischen Enzyme des Magens sind Pepsin und Kathepsin (= Gastricsin) (1).

Pepsin wurde 1836 von Schwann entdeckt und von Northrop 1930 in kristalliner Form dargestellt. Es wird in den Hauptdrüsen des Fundus als inaktives Pepsinogen gebildet und bei einem pH-Wert von weniger als 6,0 oder autokatalytisch aktiviert.

Magenkathepsin wurde 1940 von FREUDENBERG und BUCHS entdeckt (9), 1958 von Tang et al. rein und 1959 in kristalliner Form dargestellt. Sie schlugen den Namen Gastricsin vor.

a) Abhängigkeit vom pH-Wert

Die Säurekonzentration im Magensaft beeinflußt die Qualität und Quantität der gastralen Proteolyse. Dabei werden manche Proteine bevorzugt von Pepsin, andere von Kathepsin gespalten. Andererseits spalten Pepsin und Kathepsin auch gleiche Substrate bei deutlich unterschiedlichem pH-Wirkungsoptimum. Pepsin zeigt ein pH-Optimum von 1,5 - 2,5, Kathepsin von 3,0 - 3,2 (36).
In einem leeren Magen, der nur saures Magensekret enthält, gibt es nichts zu verdauen. Im vollen Magen aber stumpft das zu verdauende Eiweiß dank seiner Pufferkapazität die Magensalzsäure von pH 1,2 auf pH 3 - 5 ab. Dabei liegt der anfängliche pH-Wert zwischen 4 und 6, etwa 45 Minuten nach Beginn der Mahlzeit wird ein pH-Wert um 3,5 erreicht.

Die Spaltung des zugeführten Nahrungseiweißes wird durch eine Kathepsin-Wirkung eingeleitet. Das Pepsin entfaltet erst bei Abfall des pH in saurere Bereiche seine Wirkung (32). Proteine werden bei einer längeren intragastralen Verweildauer aufgrund längerer Pepsineinwirkung stärker abgebaut (optimal im sauren Milieu). Trypsin und Chymotrypsin können durch duodeno-gastralen Reflux in den Magen gelangen (36), wobei das Wirkungsoptimum des Trypsins zwischen pH 7,5 und 12,2 je nach dem verwandten Substrat liegt. Jedoch spielt die Proteolyse im Magen bei pH-Werten über 7 keine nennenswerte Rolle mehr.

b) Abhängigkeit vom Substrat

Wie oben angedeutet, ist die Proteolyse von der Art des eingenommenen Eiweißes und dem Zustand der Proteine (roh oder gekocht) abhängig. Es besteht eine Substratabhängigkeit vor allem in bezug auf das pH-Optimum der Enzymwirkung. Die denaturierten (gekochten) Eiweiße werden schneller abgespalten als die nativen (rohen) Eiweiße (36).
Nach Einnahme der Mahlzeit vergeht eine gewisse Zeit, bis die Sekretion des Magensaftes einsetzt, und zwar in Abhängigkeit vom aufgenommenen Substrat. Generell findet die Verdauung im Magen zwischen pH 3 und 5 statt. Eiweißhaltige Nahrungsmittel besitzen die größte Pufferungskapazität. Fettmahlzeiten führen zu einer erheblichen Säuredepression (9).
Nach MERTEN (42) läßt sich die Hydrolysierbarkeit durch Pepsin in folgender abfallender Reihe darstellen: Casein > Eialbumin > Serumalbumin > Eiglobulin > Gelatine-Serumglobulin > Vitellin.
Gelatine, Serumalbumin und Eigeneiweiß aus Organen des gleichen Organismus und Casein werden durch Kathepsin optimal bei pH 4,0 gespalten, während Edestin und Hämoglobin bei pH 3,2 - 3,5 optimal gespalten werden.

Als Beispiel sei der Verdauungsvorgang nach einer Milchmahlzeit geschildert (12): Nach Aufnahme von Milch wird sehr schnell der pH-Wert 6,0 (Optimum des Labeffektes) erreicht und die Milch koaguliert. Das Einschließen des Fettes in die Käsegerinnsel schafft ein "komplexes Adsorbat" (Willstätter), das sowohl der Wirkung der Lipasen als auch der Proteinasen unterliegt.
Innerhalb von 2 Stunden wird ein pH-Wert von 4 - 5 erreicht, in dem Kathepsin sein Wirkungsfeld gewinnt. Kathepsin leistet die wesentliche Verdauungsarbeit bei Milchernährung.
In der dritten Stunde bei mehr saurer Reaktion fallen die letzten Magenresiduen dem gemeinsamen Angriff von Pepsin und Kathepsin zu. Andere Eiweiße - wie die des Käses - werden ähnlich der Milch schon bei pH-Werten von 4-5 nur durch Kathepsin verdaut.
1950 hat SPRINGER festgestellt (52), daß tierisches Eiweiß viel schneller verdaut wird als pflanzliches, da die Kathepsinwirkung bei pflanzlichen Eiweißen weniger stark als bei tierischen ist. Nach SPRINGER lassen die Eiweiße sich unter gleichen Ferment-, Zeit- und Milieubedingungen in 4 Gruppen einteilen:

1.) Solche, die wie Paracasein gleich hohe Umsätze zwischen 1,5 und 4,5 zeigen, dann Umsatzabfall bis pH 6,0 sich erstreckend.

2.) Solche, die wie das Legumin der Erbse einen maximalen Umsatz bei pH 1,5 zeigen, um dann langsam weniger verdaut zu werden, bis ein neuer mittelgroßer Anstieg zwischen pH-Werten 4,5 und 5,5 eintritt.

3.) Proteine, die wie Fibrin ein breites pH-Optimum zwischen 1,5 und 3,5 besitzen. Langsames Abfallen des Umsatzes nach beiden Seiten der pH-Skala.

4.) Eiweiße, die wie Eieralbumin ein Verdauungsoptimum über zwei pH-Bereiche (1,15 - 3,25) besitzen. Steiler Umsatzabfall nach beiden Seiten.

Bestimmte Aminosäuren werden besonders rasch aus einem Proteinmolekül abgespalten. Tyrosin bzw. tyrosinhaltige Peptide werden durch Pepsin freigesetzt. Die Hauptabspaltung des Tyrosin (83,5 %) erfolgt bei Verwendung von Hämoglobin als Substrat während der ersten zwanzig Minuten bei pH-Werten höher als 2,8. Durch pH-Erniedrigung war eine Steigerung der Abspaltung bis 86,5 % noch möglich (44).

Insgesamt ist festzustellen, daß unter physiologischen Bedingungen eine Eiweißspaltung im Magen unter allen Umständen stattfindet (21).

c) Abhängigkeit von der Qualität der Spaltprodukte

Die Proteolyse führt zu verschiedenen Mengen an Spaltprodukten in Abhängigkeit von dem verwendeten Substrat und seiner Spaltbarkeit durch Magenproteasen (32). Die Aminosäuren und kleinen Peptide stimulieren einmal die Bildung von Gastrin, andererseits werden sie gleich nach Beginn der Mahlzeit nach kurzem Aufenthalt im Magen ins Duodenum entleert, wo sie Pankreozymin, vielleicht auch Sekretin freisetzen und damit eine Entleerung des Pankreas mit allen seinen Enzymen der Eiweiß-, Fett- und Kohlenhydratspaltung herbeiführen (1). Nach MAIWALD (36) läuft die Proteolyse des Magens in zwei Phasen ab. In der ersten Phase werden die aromatischen Aminosäuren (Tyrosin und Tryptophan) abgespalten und resorbiert, in der zweiten werden Peptide nachgeliefert. Die Proteolyse ist von dem Vorhandensein freier Säure im Chymus abhängig.
Zur Zeit gibt es noch verschiedene Meinungen darüber, welche Spaltprodukte am wirksamsten sind. KLINGMÜLLER meinte 1955, daß nur die Aminosäuren selbst wirksam sind, während die Salze von Aminosäuren die Resorption beschleunigen (33). Auch RODEWYK und SURMANN teilten 1963 nach ihren Untersuchungen mit Milch diese Auffassung (50).

Dagegen ergaben Untersuchungen von TAGAWA, daß Glykokoll, Leucin, Phenylalanin, Tyrosin, Cystin, Alanin und Tryptophan keinen oder nur sehr geringen Einfluß auf die Magensaftproduktion haben im Gegensatz zur Asparagin- und Glutaminsäure. Er hat als erster darauf hingewiesen, daß die Chlorhydrate der Aminosäuren einen stärkeren sekretorischen Effekt auszuüben vermögen als die reinen Aminosäuren (41). Auf den stärkeren Einfluß von Glutaminsäure und Asparaginsäure gegenüber anderen Aminosäuren weist auch MAIWALD hin (36). Seelig hält vor allem Glycin und Alanin für sekretionswirksam.
MELZER, WEBER und WOTZKA haben 1971 die Wirkung von Lycin, ß-Alanin, Natriumglutamat, Glutaminsäure-Hydrochlorid und von einem Aminosäuregemisch auf die Säure- und Enzymproduktion im Magensaft untersucht. Sie haben die Wirkungen mit Placebo, Coffein und Betazol verglichen. Die geprüften Aminosäuren unterscheiden sich in ihrer säurelockenden Wirkung nicht signifikant vom Placebo. Die Aminosäuren Lycin und ß-Alanin stimulieren Magenenzymausschüttung, erreichen dabei etwa die Hälfte der Enzymausschüttung nach Betazol. Die beiden Salze der Glutaminsäure und ein Aminosäuregemisch aus Gelatine haben keine vom Placebo wesentlich verschiedene Wirkung auf die Sekretion der Magenenzyme (41).

C. PROTEOLYTISCHE SPALTPRODUKTE UND IHRE BEDEUTUNG FÜR DIE MAGENFUNKTION

a) Bezogen auf Säureproduktion

Die proteolytischen Spaltprodukte haben nicht nur Wirkung auf die Säureproduktion, sondern sind umgekehrt bezüglich ihrer Qualität von der Durchsäuerung des Chymus abhängig (36).
Wie schon vorher erwähnt, stimulieren Aminosäuren und kleine Peptide über Gastrin die Sekretion von Magensaft, Pepsin und Salzsäure. Die Intensität der gastralen Proteolyse entscheidet über sekretionswirksame Spaltprodukte über das Ausmaß der Säuresekretion (36). Auf die verschiedenen Meinungen über die Wirksamkeit unterschiedlicher Spaltprodukte wurde im vorherigen Kapitel eingegangen.
Nach MELZER bieten sich bei Sekretionsschwäche der Magenschleimhaut zwei Therapiemöglichkeiten:

1.) Substitution von Salzsäure und Enzymen und

2.) Stimulation der Magensekretion.

Bei der ersten Möglichkeit ist das pH-Optimum für die Magenenzyme jedoch praktisch nicht zu erreichen. Zudem besteht nach jahrelanger Substitution die Gefahr einer Inaktivitätsatrophie der Magenschleimhaut. In der Diagnostik wird die Stimulation der Magensekretion durch Gabe von Gastrin und dessen Teilpeptiden (Pentagastrin), Histamin, Betazol, Coffein und Alkohol angewandt (41).
RODEWYK und SURMANN haben die sekretionsfördernde Eigenschaft der Aminosäuren auf die Magenschleimhaut bewiesen. Voraussetzung war eine annähernd funktionstüchtige Magenschleimhaut. Das verwendete Aminosäuregemisch wurde durch enzymatischen Abbau von tierischem Eiweiß durch Pilzproteasen gewonnen. In den ersten 10 Minuten zeigte lediglich der Wert der Gesamtsalzsäure einen Anstieg, die freie Salzsäure lag erheblich unterhalb des Ausgangswertes, und die pepti-

sche Aktivität war gegenüber dem Ausgangswert abgesunken. Nach 40 Minuten jedoch folgte ein Sekretionsgipfel mit einer Erhöhung des Pepsins um nahezu 60 % und einer Verdopplung der Gesamtsalzsäure und einer Vermehrung der freien Salzsäure auf das Dreifache. Im Verlauf der nächsten 20 Minuten sank die Sekretion wieder ab, war aber eine Stunde nach Versuchsbeginn bezüglich der ursprünglichen Salzsäureproduktion noch um 70 - 80 % erhöht (50).

Schwierigkeiten bei der Überprüfung der therapeutischen Beeinflussungsmöglichkeiten der sekretorischen Magenfunktion ergeben sich beim Menschen durch Tagesschwankungen der Sekretion, Vermischung des Magensaftes mit Speichel oder Duodenalsaft und sensorische oder psychische Reize.
Bickel hat 1914 festgestellt, daß Aminosäuregemische immer bei ihrer peroralen Gabe eine Magensaftsekretion auslösen. Ivy und Javois konnten bestätigen, daß Hydrolysate aus Fleisch oder Casein bei peroraler Gabe die Magensaftsekretion stimulieren, während die subcutane Gabe keine sekretorische Wirkung erkennen läßt. Ebenso stellten sie in einer weiteren Arbeit fest, daß auch reine Aminosäuren nach ihrer peroralen Gabe eine Magensaftsekretion machen, bei subcutaner Zufuhr derselben Aminosäuren jedoch ebenfalls keine Magensaftsekretion zustande kommt, wahrscheinlich mit Ausnahme des ß-Alanins (36).
Später zeigten Forell und Rausch, daß Aminosäuren nicht nur direkt, sondern auch über den Blutweg auf die Magenschleimhaut wirken, intravenös und rectal appliziert (36).

b) Bezogen auf Durchblutung und Innervation

Die gastrale Proteolyse stellt eine Vorbedingung für die Regulation der Blutverteilung in der Magenschleimhaut und für die adrenerg/cholinerg beeinflußbare Steuerung der Magensekretion dar.

MAIWALD, RIES und TURNER (40) zeigten, daß die durch Proteolyse abgespaltenen Aminosäuren l-Tyrosin und l-Tryptophan von der Magenschleimhaut zu Transmittersubstanzen des Sympathikus (Noradrenalin und Serotonin) umgesetzt werden. Dieser Mechanismus wurde primär am Beispiel der Rattenmagenschleimhaut bewiesen, später auch für die Schweinemagenschleimhaut bestätigt. 1978 stellte BAAR fest, daß auch menschliche Magenmucosa zur aktiven Tyrosinaufnahme und zur Umsetzung dieser Aminosäure zu Noradrenalin befähigt ist (4).

Hess hat 1920 zum ersten Mal nachgewiesen, daß Adrenalin die durch Essen stimulierte Magensaftsekretion eines Hundes vermindert. Moll und Flint haben 1928 erstmals bei einem Menschen die säuresekretionshemmende Wirkung von Noradrenalin festgestellt (15).

Durch Wirkung des Noradrenalins auf die sympathischen α-Rezeptoren kommt es zu einer Vasokonstriktion und daraus folgender Minderung der Schleimhautdurchblutung, die eine Hemmung der Magensaftsekretion bedingt. Anzumerken ist hier, daß kleine Dosen Noradrenalin die Magendurchblutung zu erhöhen, größere dagegen sie zu senken vermögen (27, 28). Serotonin wirkt ebenfalls durchblutungsmindernd.

Noradrenalin-Wirkung wird nicht nur durch einen vasalen Effekt erklärt, denn die vagal stimulierte Sekretion hat sich gegen Noradrenalin als empfindlicher erwiesen als die histamininduzierte Sekretion. Nach Untersuchungen von CURWAIN und HOLTON (14) wirkt Isoprenalin auf die Gastrinrezeptoren. Es ist anzunehmen, daß Noradrenalin denselben Wirkungsmechanismus aufweist und somit direkte Wirkung auf die Intensität der Gastrinstimulation besitzt.

III. F R A G E S T E L L U N G

Verändert die orale Gabe eines Gemisches aus l-Tyrosin und l-Tryptophan

a) die Säurekonzentration nach vorausgegangener bzw. nachfolgender Pentagastrinstimulation

b) die Säureproduktionsleistung unter den genannten Bedingungen

c) das Sekretionsverhalten?

IV. PATIENTENGUT, MATERIAL, METHODIK, ART DER AUSWERTUNG

A. PATIENTENGUT

Es wurden insgesamt 62 Patienten der Medizinischen Klinik der Universität Würzburg untersucht, die in fünf Gruppen eingeteilt wurden.

Gruppe I bestand aus 11 Patienten, 3 weiblichen und 8 männlichen, mit einem Durchschnittsalter von 41,6 Jahren. 2 Patienten litten an einem Magenulcus, einer an einem Duodenalulcus. Bei 3 Patienten war eine Vagotomie vorgesehen, bei einem eine Magenresektion geplant. Die weiteren litten an verschiedenen Erkrankungen des gastrointestinalen Systems.

Gruppe II setzte sich aus 5 Patientinnen und 5 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 42,8 Jahren zusammen. In dieser Gruppe litten 4 Patienten an einem Ulcus, 2 waren bereits vagotomiert, bei einem war die Vagotomie vorgesehen. Eine Patientin war anacid, eine weitere klagte über unklare Magenbeschwerden, ein Patient litt an Anämie.

Gruppe III beinhaltete 4 weibliche und 6 männliche Patienten, Durchschnittsalter 40,9 Jahre. 3 von diesen Patienten litten an einem Ulcus ventriculi, 4 waren bereits vagotomiert. Bei den restlichen 3 Patienten lagen sonstige Erkrankungen des gastrointestinalen Systems vor.

Gruppe IV setzte sich aus 4 Patientinnen und 7 Patienten zusammen. Das Durchschnittsalter betrug 52,6 Jahre. Bei 2 Patienten war eine Vagotomie vorgesehen, 2 waren bereits vagotomiert, einer magenreseziert. Bei 3 Patienten bestanden Ulcera. Eine Patientin litt an Anämie, eine an Diabetes, bei der letzten bestand Diarrhö unklarer Genese.

Die Vergleichsgruppe V bestand aus 8 Patientinnen und 12 Patienten mit einem Durchschnittsalter von 45,6 Jahren. 2 Patienten litten an einem Ulcus duodeni, einer an einem

rezidivierenden Ulcus ventriculi, bei 4 Patienten bestand Verdacht auf Ulcus ventriculi, 3 waren vagotomiert. 4 Patienten litten an allgemeinen Magenbeschwerden, einer litt an rezidivierender Diarrhö, 4 an Anämie, einer an Adipositas.

B. MATERIAL

Es wurde Magensaft bei nüchternen Patienten durch Absaugen über eine Magensonde gewonnen.

Die Stimulation der Magensäuresekretion wurde mit Pentagastrin (Gastrodiagnost^{R} von Fa. Merck) erreicht.

Die Aminosäuren l-Tyrosin (MG 181,19) und l-Tryptophan (MG 204,23) wurden in Pulverform von Fa. Merck bezogen.

Die Herstellung der 10^{-2} molaren und 10^{-4} molaren Aminosäurelösungen erfolgte durch Lösung der mit der Feinwaage bestimmten Aminosäuremengen in 0,9 %iger Kochsalzlösung.

C. METHODIK

Mit Hilfe eines Gastrovac-Saugapparates wurde beim nüchternen Patienten über eine Magensonde das Nüchternsekret (Fraktion I) gewonnen. 15 Minuten später wurde das gebildete Leersekret (Fraktion II) abgesaugt.
Den beiden ersten Patientengruppen wurde jetzt je 10 ml des aus l-Tyrosin und l-Tryptophan hergestellten Aminosäuregemisches über die Sonde verabreicht, wobei bei Gruppe I die 10^{-2}m Lösung, bei Gruppe II die 10^{-4}m Lösung verwandt wurde.
Anschließend erfolgte die Pentagastrinstimulation mittels einer subcutan applizierten Dosis von 6 µg/kg Körpergewicht.
Bei Gruppe III und IV wurde umgekehrt verfahren: nach primärer Pentagastrinstimulation erfolgte die Verabreichung des 10^{-2}m Aminosäuregemisches bei Gruppe III, sowie des 10^{-4}m Aminosäuregemisches bei Gruppe IV.
Den Patienten der Vergleichsgruppe wurde lediglich Pentagastrin s.c. verabreicht.
Bei allen fünf Patientengruppen erfolgte im Verlauf der weiteren Untersuchung die Entnahme von vier Sekretfraktionen im Abstand von je 15 Minuten.
Bestimmt wurde die Volumenmenge der einzelnen Fraktionen, sowie azidimetrisch gegenüber NaOH die jeweilige freie - und Gesamtsäurekonzentration.
Anschließend wurden die BAO-(Basalsekretion) und PAO-(Säuresekretion nach Stimulation als Gipfelsekretion) Werte berechnet.

D. ART DER AUSWERTUNG

Es wurde bei jedem einzelnen Patienten die Menge an Magensaft in jeder der sechs Fraktionen gemessen. Danach wurden die Konzentrationen an freier Säure (FS) und an Gesamtsäure (GS) ermittelt und mit Hilfe der 15-min-Säuremenge BAO und PAO berechnet.
Nach arithmetischer Errechnung der Mittelwerte von Volumen, FS und GS für jede der sechs Fraktionen pro Patientengruppe, sowie Berechnung der Mittelwerte für BAO und PAO pro Gruppe wurden Schaubilder erstellt und einander vergleichend gegenübergestellt.
Volumen-, BAO- und PAO-Leistungen wurden mittels Säulen, die anderen Ergebnisse mittels Verlaufskurve dargestellt.

V. E R G E B N I S S E

A. ERGEBNISSE DER GRUPPENUNTERSUCHUNG

a) Nach Vorausgabe des Aminosäuregemisches vor Pentagastrinstimulation

Den Patienten der Gruppe I wurde das Aminosäuregemisch in 10^{-2}m Konzentration verabreicht (s. Abb. 1).
Das durchschnittliche Volumen des produzierten Magensaftes betrug 34,5 ml/15 min, der niedrigste Wert lag bei 24,1 ml in Fraktion II und der höchste Wert bei 48,8 ml/15 min in Fraktion 2.
Die durchschnittliche Konzentration der freien Säure zeigte im Nüchtern- und Leersekret die Werte von 6,7 mval/l und 7,5 mval/l und stieg nach Stimulation mit Pentagastrin von 24,9 mval/l in Fraktion 1 bis auf 60,1 mval/l in Fraktion 4 auf.
Die Gesamtsäurekonzentration betrug in den Fraktionen I und II die Werte 18,6 mval/l und 22,4 mval/l. Danach erfolgte ein Anstieg der Kurve von 40,7 mval/l auf 81,8 mval/l in den Fraktionen 1 bis 4.
Der basale Säureausstoß war 0,47 mvalH^+/Std und die Gipfelsekretion nach Stimulation 14,05 mvalH^+/Std.

Bei Gruppe II wurde das Tyrosin-Tryptophan-Gemisch in einer Konzentration von 10^{-4}m verabreicht (s. Abb. 2).
In dieser Gruppe betrug die durchschnittliche Magensaftproduktion 48,0 ml/15 min mit dem niedrigsten Wert von 28,4 ml/15 min in Fraktion II und mit dem höchsten Wert von 79,3 ml/15 min in Fraktion 2.
Die Konzentrationswerte der freien Säure stiegen von 4,8 mval/l in Fraktion I auf den Wert 69,9 mval/l in Fraktion 3, um in Fraktion 4 wieder auf 64,5 mval/l abzusinken.
Die Gesamtsäurekonzentration zeigte ähnlichen Kurvenverlauf: In Fraktion I war der Wert 17,5 mval/l, in Fraktion 3 der

Wert 91,3 mval/l erreicht, und in Fraktion 4 sank der Verlauf auf 81,2 mval/l ab.
BAO zeigte den Wert 0,74 mvalH^+/Std und PAO 18,76 mvalH^+/Std.

Zusammenfassend für die beiden ersten Gruppen im Vergleich mit Gruppe V: Die Gruppe I zeigt in den Fraktionen 1 bis 4 insgesamt etwas niedrigere Werte als Gruppe V, im Gegensatz zur Gruppe II, bei der die Ergebnisse mit denen von Gruppe V etwa vergleichbar sind.
Zwischen den Magensaftvolumina der drei Gruppen besteht kein wesentlicher Unterschied.
Der Kurvenverlauf der Konzentrationswerte der freien Säure zeigte in den Gruppen I und II bis zur Fraktion 2 mit Gruppe V vergleichbare Werte. Der Kurvenanstieg bis zur Fraktion 3 war wesentlich flacher in Gruppe I mit der höheren Tyrosin-Tryptophan-Konzentration und etwas flacher in Gruppe II mit der niedrigeren Konzentration des Aminosäuregemisches im Vergleich zu der Gruppe V. In Fraktion 4 lagen die Konzentrationswerte der freien Säure in den Gruppen nach Verabreichung der Aminosäuren unterhalb des entsprechenden Wertes in der Gruppe ohne Aminosäureverabreichung. Die Gruppe I zeigt in Fraktion 4 eine ansteigende Tendenz der Konzentration der freien Säure im Gegensatz zu Gruppe II und V. BAO- und PAO-Werte lagen bei den Gruppen I und II niedriger als bei Gruppe V, wobei in Gruppe I die niedrigsten Werte errechnet wurden.

b) Bei Verabreichung des Aminosäuregemisches nach Pentagastrinstimulation

Die Patienten der dritten Gruppe erhielten das Aminosäuregemisch in einer Konzentration von 10^{-2}m (s. Abb. 3).

Die durchschnittliche Magensaftproduktion zeigte den Wert 52,0 ml/15 min und war am niedrigsten in Fraktion II mit dem Wert 20,9 ml/15 min und am höchsten in Fraktion 2 mit 74,0 ml/15 min.

Der Mittelwert der freien Säure ergab in Fraktion I den niedrigsten Wert mit 9,3 mval/l und stieg danach kontinuierlich bis Fraktion 3 (87,3 mval/l), um in Fraktion 4 wieder auf den Wert 82,7 mval/l abzusinken.
Die BAO- und PAO-Werte betrugen 1,98 mvalH^+/Std und 25,09 mvalH^+/Std.
In Gruppe IV wurde das Gemisch aus Tyrosin und Tryptophan in 10^{-4}m Konzentration gegeben (s. Abb. 4).
Der Mittelwert des Magensaftvolumens betrug diesmal durchschnittlich 37,5 ml/15 min. Der niedrigste Wert 20,5 ml/15 min wurde in Fraktion II und der höchste mit 52,3 ml/15 min in Fraktion II vorgefunden.
Die Konzentration der freien Säure zeigt einen kontinuierlich ansteigenden Kurvenverlauf mit den Werten 5,9 - 10,7 - 25,8 - 41,7 - 66,2 mval/l und sinkt in Fraktion 4 auf 63,2 mval/l ab.
Die Gesamtsäurekonzentration zeigt entsprechend die Werte 23,3 - 31,1 - 42,6 - 61,3 - 87,2 mval/l und 82,6 mval/l in Fraktion 4.
Der BAO-Mittelwert betrug 0,64 mvalH^+/Std und der entsprechende PAO-Wert 12,59 mvalH^+/Std.

Zusammenfassender Vergleich der Gruppen III und IV mit Gruppe V:
Das Sekretvolumen schien nach der Tyrosin-Tryptophan-Gabe in Gruppe III zuerst in den Fraktionen 1 und 2 rasch anzusteigen, aber in den Fraktionen 3 und 4 waren die Werte mit denen von Gruppe V wieder vergleichbar. Zwischen den Gruppen IV und V bestand bezüglich des Volumens kein wesentlicher Unterschied.
Der Kurvenverlauf sowohl der freien als auch der Gesamtsäure in Gruppe III zeigte einen ähnlichen Verlauf wie in Gruppe V; in Gruppe IV war der Kurvenverlauf bis zur Fraktion 1 der Vergleichsgruppe ähnlich, um danach einen flacheren Verlauf zu zeigen.
BAO und PAO lagen in Gruppe III oberhalb der entsprechenden Werte der Gruppe V und in Gruppe IV dagegen unterhalb der BAO- und PAO-Werte der Vergleichsgruppe.

c) Die Vergleichsgruppe

Der Vergleichsgruppe V wurde nur Pentagastrin verabreicht (s. Abb. 5). Sie zeigte eine durchschnittliche Magensaftproduktion von 40,6 ml/15 min, den niedrigsten Wert mit 19,4 ml/15 min in Fraktion II, den höchsten mit 59,6 ml/15 min in Fraktion 2.
Die durchschnittliche Konzentration der freien Säure stieg von 10,3 mval/l in Fraktion I bis auf den Wert 81,9 mval/l in Fraktion 3 an und fiel dann wieder langsam ab.
Die durchschnittliche Gesamtsäurekonzentration ergab in Fraktion I den Wert 24,7 mval/l, stieg dann bis zu 100,5 mval/l in Fraktion 3 an, um danach wieder langsam abzufallen.
Der BAO-Wert betrug 1,33 mvalH^+/Std und der PAO-Wert 22,71 mvalH^+/Std.

B. ZUSAMMENFASSUNG DER ERGEBNISSE

a) Volumen

Bezüglich der Magensaftvolumina besteht kein wesentlicher Unterschied zwischen den zu vergleichenden Patientengruppen. Lediglich bei Fraktion 1 der Gruppe III imponiert ein hoher Volumenwert. Bei Verabreichung des 10^{-2}m Aminosäuregemisches nach Pentagastrinstimulation resultiert also ein baldiger deutlicher Anstieg der Volumenproduktion, die Volumenwerte der folgenden Fraktionen zeigen jedoch keine nennenswerte Differenz zu den Vergleichswerten der übrigen Gruppen.

b) Freie Säure- und Gesamtsäurekonzentration

Bei Gruppe I, bei der das 10^{-2}m Aminosäuregemisch vor Pentagastrinstimulation verabreicht wurde, finden sich in den Fraktionen 1 - 4 deutlich niedrigere Konzentrationen an freier Säure und an Gesamtsäure im Vergleich zur Gruppe V. Bei Verabreichung des verdünnteren Aminosäuregemisches (Gruppe II) findet sich ebenfalls eine Minderung der Konzentrationen an freier Säure und Gesamtsäure, jedoch ist die Differenz zu den Werten der Gruppe V deutlich geringer.
Wird die 10^{-2}m Lösung des Tyrosin-Tryptophan-Gemisches nach Pentagastrinstimulation verabreicht, so finden wir eine Zunahme der Konzentrationen der freien Säure und Gesamtsäure gegenüber der Vergleichsgruppe. Aus der Verabreichung des 10^{-4}m Aminosäuregemisches resultiert jedoch überraschenderweise eine Verminderung der Konzentration an freier Säure und Gesamtsäure im Vergleich zu Gruppe V.

c) BAO und PAO

BAO und PAO zeigen bei Verabreichung des Aminosäuregemisches vor Pentagastrinstimulation deutlich niedrigere Werte als die Vergleichsgruppe.
Erfolgt die Verabreichung von l-Tyrosin und l-Tryptophan in 10^{-2}m Lösung nach Pentagastrinstimulation, so resultiert daraus ein deutlicher Anstieg des BAO- und PAO-Wertes hinsichtlich der Vergleichsgruppe.
Jedoch bei Verabreichung des 10^{-4}m Gemisches findet sich ein geringerer BAO und PAO.

RESULTATE

	Fraktion I	II	1	2	3	4
Mittelwerte der Gruppe I						
ml	37,0	24,1	28,9	48,8	40,1	28,4
FS in mval/l	6,7	7,5	24,9	52,0	56,5	60,1
GS in mval/l	18,6	22,4	40,7	60,4	76,1	81,8
BAO 0,47 mvalH^+/Std						
PAO 14,05 mvalH^+/Std						
Mittelwerte der Gruppe II						
ml	35,6	28,4	30,7	79,2	53,9	60,6
FS in mval/l	34,8	10,4	19,7	52,5	69,9	64,5
GS in mval/l	17,5	27,5	36,4	69,8	91,3	81,2
BAO 0,74 mvalH^+/Std						
PAO 18,76 mvalH^+/Std						
Mittelwerte der Gruppe III						
ml	39,8	20,9	61,9	74,0	57,7	57,5
FS in mval/l	9,3	13,8	32,9	62,7	87,3	82,7
GS in mval/l	24,5	32,0	52,9	90,8	109,2	103,3
BAO 1,98 mvalH^+/Std						
PAO 25,09 mvalH^+/Std						
Mittelwerte der Gruppe IV						
ml	23,1	21,0	23,2	52,3	52,0	43,2
FS in mval/l	5,9	10,7	25,8	41,7	66,2	63,2
GS in mval/l	23,3	31,1	42,6	61,3	87,2	82,6
BAO 0,64 mvalH^+/Std						
PAO 12,59 mvalH^+/Std						
Mittelwerte der Gruppe V						
ml	23,9	19,4	29,3	59,6	59,1	52,3
FS in mval/l	10,3	17,7	28,3	57,1	81,7	79,2
GS in mval/l	24,7	35,9	65,5	79,2	100,4	94,1
BAO 1,33 mvalH^+/Std						
PAO 22,71 mvalH^+/Std						

Abbildung 1

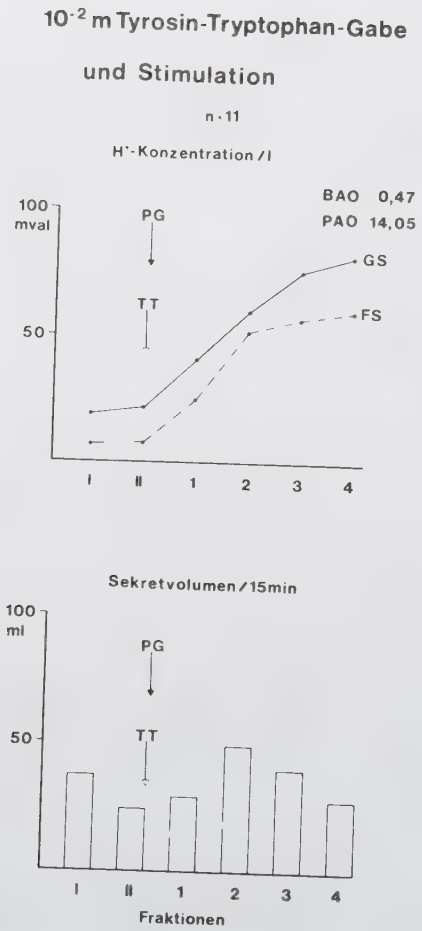

10⁻² m Tyrosin-Tryptophan-Gabe
und Stimulation
n = 11
H⁺-Konzentration / l
100
mval
50
PG
TT
BAO 0,47
PAO 14,05
GS
FS
I
II
1
2
3
4
Sekretvolumen / 15min
100
ml
50
PG
TT
I
II
1
2
3
4
Fraktionen

Abbildung 2

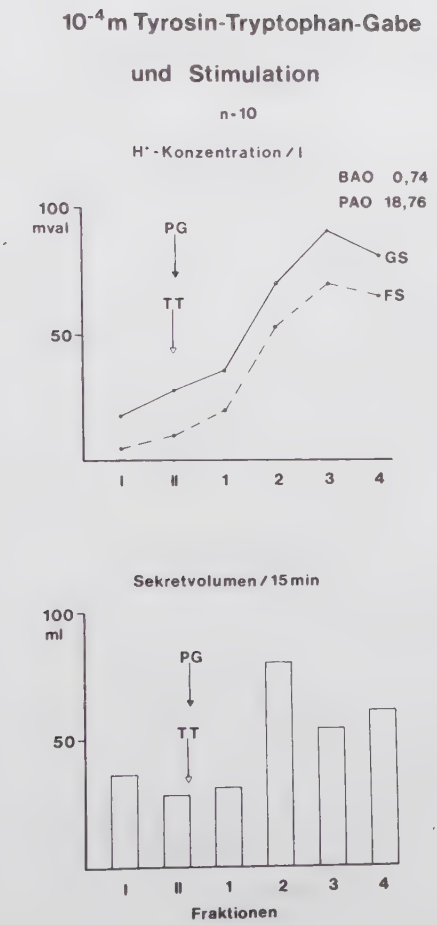

10⁻⁴m Tyrosin-Tryptophan-Gabe
und Stimulation
n-10
H⁺-Konzentration / l
BAO 0,74
PAO 18,76
100
mval
50
PG
TT
GS
FS
I
II
1
2
3
4
Sekretvolumen / 15 min
100
ml
50
PG
TT
I
II
1
2
3
4
Fraktionen

Abbildung 3

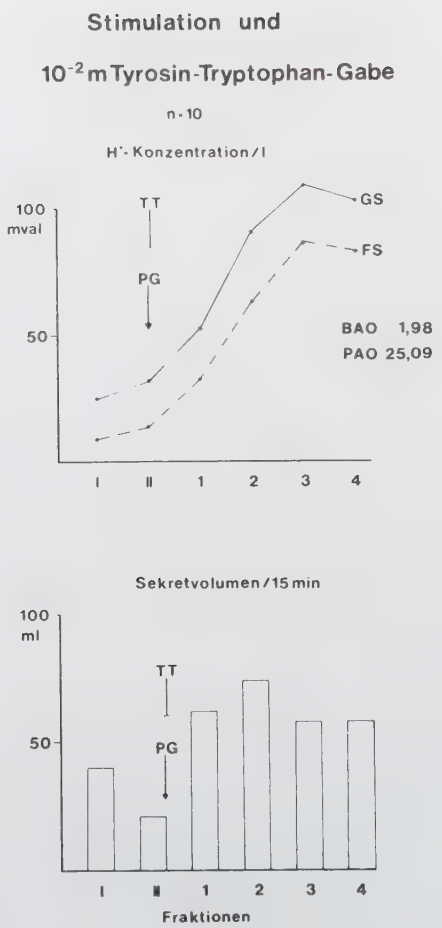

Stimulation und
10⁻² m Tyrosin-Tryptophan-Gabe
n = 10
H⁺-Konzentration / l
100
mval
50
TT
PG
GS
FS
BAO 1,98
PAO 25,09
I
II
1
2
3
4
Sekretvolumen / 15 min
100
ml
50
TT
PG
I
II
1
2
3
4
Fraktionen

Abbildung 4

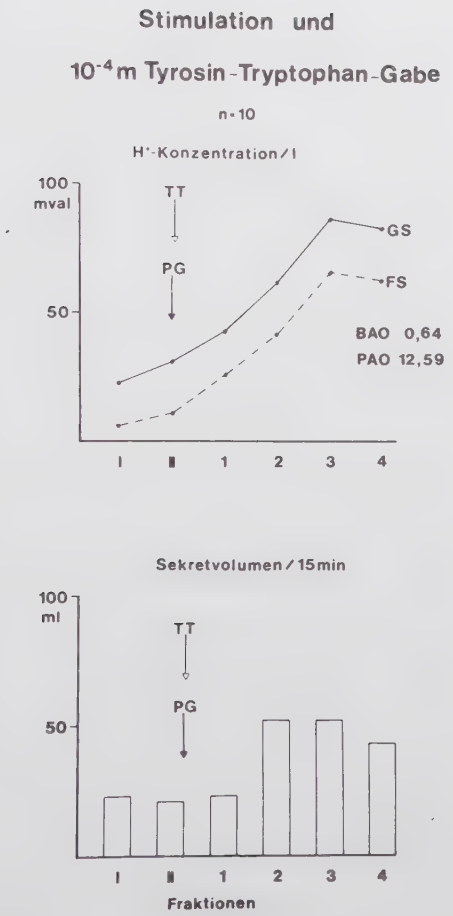

Stimulation und
10⁻⁴ m Tyrosin-Tryptophan-Gabe
n=10
H⁺-Konzentration/l
100
mval
50
TT
PG
GS
FS
BAO 0,64
PAO 12,59
I
II
1
2
3
4
Sekretvolumen/15min
100
ml
50
TT
PG
I
II
1
2
3
4
Fraktionen

Abbildung 5

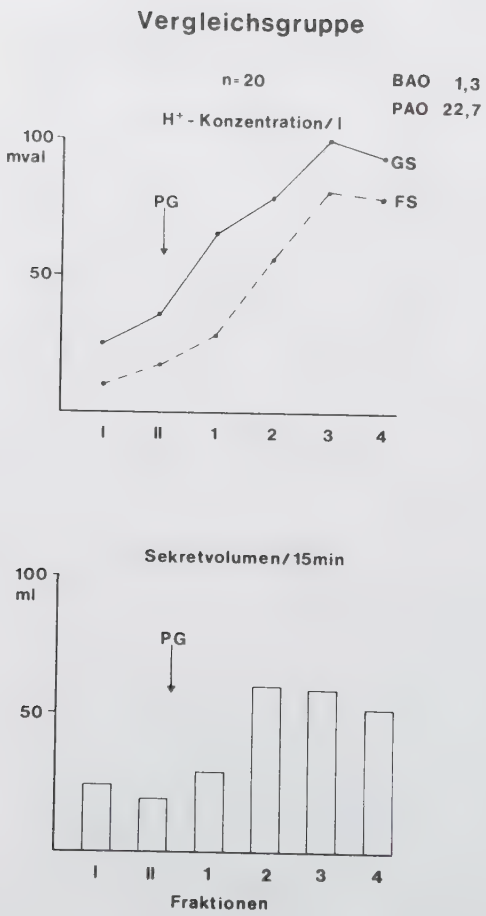
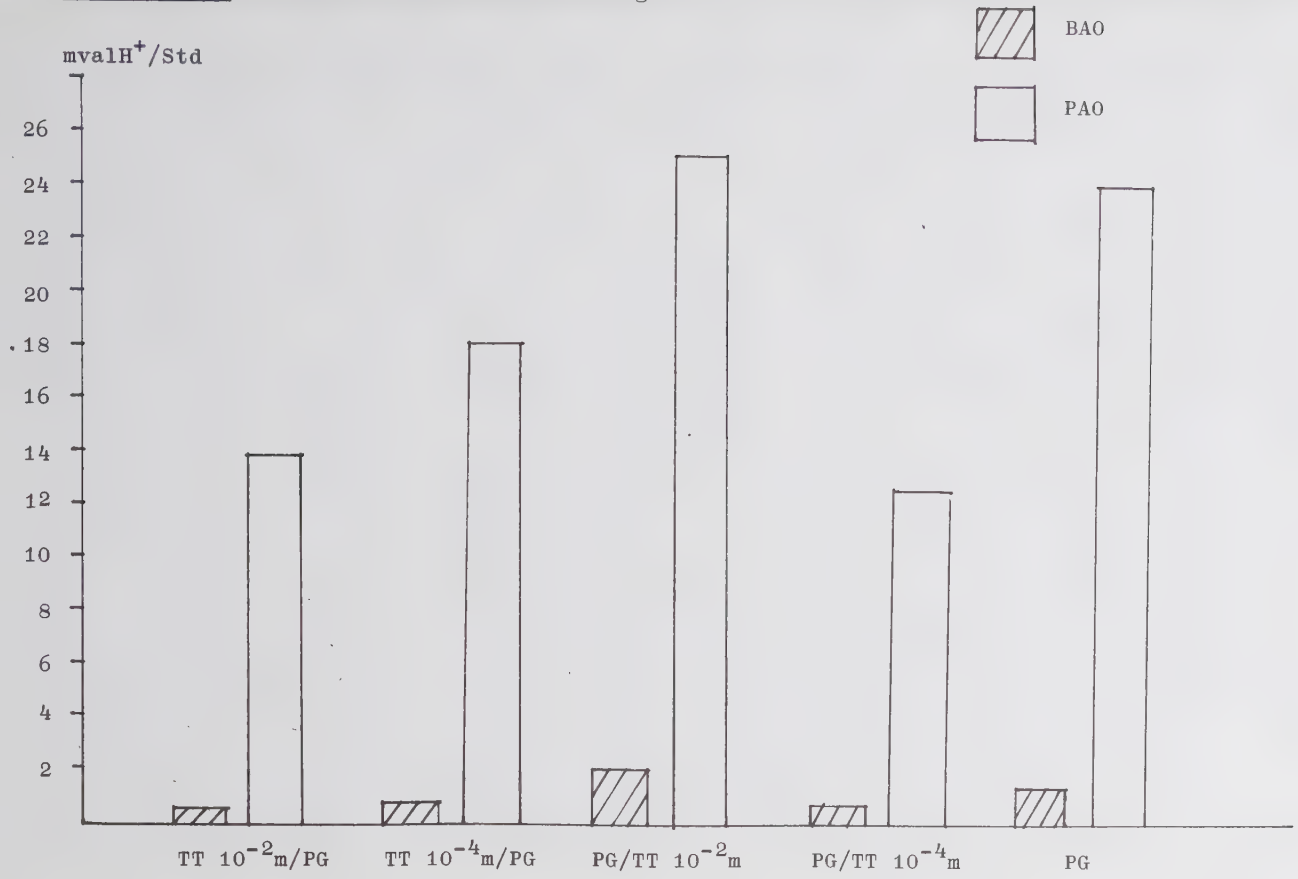

Vergleichsgruppe
n=20
BAO 1,3
PAO 22,7
H+ - Konzentration/l
100
mval
50
PG
GS
FS
I
II
1
2
3
4
Sekretvolumen/15min
100
ml
50
PG
I
II
1
2
3
4
Fraktionen

Abbildung 6: Vergleich der Volumenleistungen



VI. D I S K U S S I O N

A. DISKUSSION DES UNTERSUCHUNGSVERFAHRENS

Die nachfolgenden Ergebnisse wurden mit einer Versuchsanordnung erstellt, welche bei früheren Untersuchungen bereits verwendet worden ist. Es gelten deshalb die gleichen Einschränkungen für die Genauigkeit (Fehlermöglichkeit durch die Untersuchungsperson, Titrationsfehler, Möglichkeit des Abflusses von Magensaft in tiefere Darmabschnitte). Jedoch erscheinen die Fehlerfolgen vermindert aufgrund der Tatsache, daß eine Gruppenuntersuchung vorgenommen wurde, so daß nicht das Einzelergebnis, sondern vielmehr die Durchschnittsergebnisse der Gruppenuntersuchung in den nachfolgenden Vergleich eingegangen sind.

Die Säurebestimmung erfolgte nach dem Verfahren von GASSMANN und Mitarbeitern (22). In diesem Verfahren werden zwei Fraktionen vor und vier Fraktionen nach Pentagastrinstimulation bewertet und daraus die Basalsekretion sowie die Gesamtsekretionsleistung an freier Säure und Gesamtsäure pro Stunde bestimmt. Wie das Untersuchungsergebnis zeigt, sind neben der Basalsekretion PAO und Säuresekretionsmenge besonders in den beiden letzten Fraktionen nach Pentagastrinstimulation für eine Beurteilung von Bedeutung.

B. DISKUSSION DER ERGEBNISSE

Die Ergebnisse der Gruppenuntersuchung bei stimulierter Säuresekretion sind folgendermaßen zu unterscheiden:
In der ersten Versuchsanordnung wurden zunächst die Aminosäuren Tyrosin - Tryptophan und danach Pentagastrin verabreicht. In der zweiten Versuchsanordnung wurde zuerst Pentagastrin appliziert und dann sofort das Tyrosin-Tryptophan-Gemisch in den Magen durch die liegende Sonde eingebracht. Zweck der Untersuchung war, zu finden, ob eine vorherige Säurestimulation die Wirkung des Tyrosin-Tryptophan-Gemisches auf die Säuresekretion des Magens entscheidend beeinflußt.

Wie die Untersuchung als Ganze ergeben hat, ist zunächst der Konzentrationseffekt von Tyrosin - Tryptophan ohne Bedeutung. Die beiden verwendeten Konzentrationen des Gemisches (10^{-2}m bzw. 10^{-4}m) zeigten übereinstimmend keine sichere Einwirkung auf die Säuresekretion, besonders auf die Freisetzung freier Säure, wenn zunächst die Stimulation mit Pentagastrin erfolgt war und anschließend das Aminosäuregemisch in den Magen eingebracht wurde. Dagegen ist zu erkennen, daß bei Vorausgabe des Tyrosin-Tryptophan-Gemisches sowohl als 10^{-2}m wie auch als 10^{-4}m Lösung und anschließende Pentagastrinstimulation eine Verminderung der Bildung freier Säure und auch eine Reduktion der Abgabe der Gesamtsäure sich einstellten.
Dieses Phänomen ist deshalb bedeutsam, weil es die Bedeutung der Vorsäuerung des Mageninhaltes für die Einwirkung des Tyrosin-Tryptophan-Gemisches deutlich mächt. Wie die Arbeiten von DAHLIN und auch ZEPF (15, 59) gezeigt haben, kann ja durch eine Antazidumgabe eine günstigere pH-Bedingung eingestellt werden. Damit ist auch gewährleistet, daß Tyrosin-Tryptophan bei einem höheren pH-Wert länger auf die Magenschleimhaut einzuwirken vermögen und die Säureproduktion verändern können.
In der vorliegenden Untersuchung wurde kein Antazidum verwendet, um die einfache Wirkung des Aminosäuregemisches zu prü-

fen. Die Untersuchung zeigt, und dies in Übereinstimmung mit den Ergebnissen von DAHLIN und ZEPF sowie deren Aussage zur Verstärkung der Wirkung eines Antazidums, daß bei verhältnismäßig neutraler bzw. pH-armer Einstellung des Nüchternsekrets die Tyrosin-Tryptophan-Einwirkung eine wesentlich deutlichere ist, wenn anschließend erst durch Pentagastrin stimuliert wurde, gegenüber der Tyrosin-Tryptophan-Wirkung nach Pentagastrin-Vorausgabe. In diesem Falle ist das Aminosäuregemisch nämlich nicht mehr wirksam, weil durch die höhere H^+-Ionen-Konzentration des Mageninhalts eine Veränderung des Ladungszustandes der Aminosäuren erfolgt im Sinne einer Protonenaufladung, so daß die positive Aufladung eine Resorption durch die Schleimhaut verhindert.

Insgesamt betrachtet wirkt also Tyrosin-Tryptophan-Gemisch nur dann erkennbar auf die Säureproduktion ein, wenn noch keine Säureproduktion vorher erfolgt ist. Ist jedoch vorher die Stimulation vorgenommen worden, unterscheiden sich sowohl freie Säure wie auch Gesamtsäure nur unwesentlich von dem Ergebnis der Vergleichsgruppe, das ebenfalls dargestellt worden ist.
Bedeutsam ist auch die fehlende Wirkung auf die Volumenproduktion bei Säurevorausbildung, welche bei einer Tyrosin-Tryptophan-Einwirkung deutlich vermindert zu sein pflegt (s. dazu auch die Arbeiten von DAHLIN (15) und ZEPF (59)). Bei Vorausgabe von Pentagastrin erscheint die Volumensekretion deutlich verstärkt gegenüber der umgekehrten Reihenfolge der Applikation, d.h. nach Vorausgabe von Tyrosin-Tryptophan und anschließende Gabe von Pentagastrin. Diese Vorausgabe bedeutet nichts anderes als eine entsprechende Dämpfung der Säureproduktion durch die Tyrosin-Tryptophan-Anwendung und gleichzeitig ein Abnehmen der Volumenproduktion.
Besonders auffallend ist die gleichgroße Produktion von Säure und Volumen beim Vergleich der Durchschnittswerte der Vergleichsgruppe mit denen der Gruppe, die zuerst Pentagastrin und anschließend 10^{-2}m Tyrosin-Tryptophan erhalten hatte.

Aus dieser Gegenüberstellung wird am deutlichsten, wie wenig das Tyrosin-Tryptophan-Gemisch die Pentagastrin-induzierte Säureproduktion zu verändern vermag, wenn es erst nach Pentagastrinanwendung in den Magen eingebracht wird.

C. PRAKTISCHE BEDEUTUNG DER ERHOBENEN BEFUNDE

Die Befunde bestätigen erneut, daß sehr entscheidend ist, in welchem Milieu die Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan auf die Magenschleimhaut einwirken können. Wie schon DAHLIN und ZEPF (15, 59) in ihren Arbeiten mitgeteilt haben, ist dieser Effekt wohl auf die verschiedene elektrochemische Aufladung der Tyrosin- bzw. Tryptophan-Moleküle zurückzuführen (siehe oben).

Über die Bedeutung auch der Verweildauer der beiden Aminosäuren haben DAHLIN und ZEPF eingehend berichtet. In dem Zusammenhang dieser Arbeit war dies nicht die Frage, sondern nur umschrieben das Problem, ob die Vorausgabe von Säure die Wirkung der beiden essentiellen Aminosäuren überhaupt verändert.

Im ganzen stehen die Befunde nicht nur im Einklang mit den von DAHLIN und ZEPF vorgelegten Ergebnissen, sondern auch mit der Tatsache, auf die BRAMSTEDT (7,8) bereits hingewiesen hat:
Bei der normalen Magenverdauung sind im Trichloressigsäurefiltrat des Chymus stets Tyrosin und Tryptophan und auch Histidin nachweisbar.

Nach heutigem Wissen muß angenommen werden, daß die im Chymus nachweisbaren freien essentiellen Aminosäuren u.a. die Aufgabe haben, bremsend auf die Magensaftproduktion einzuwirken und damit vom Magen her jenes Regulationssystem mit zu beeinflussen, welches der Vaguswirkung entgegengesetzt wirksam werden kann. Bekanntlich stimuliert der Vagus zuerst die Säureproduktion, der Vaguswirkung folgt im Magen die Bildung von Zündsaft. Der Zündsaft seinerseits löst die Proteolyse im Magen mit aus. Proteolyseprodukte bilden Gastrin in der Magenschleimhaut. Die Gastrinbildung bricht dann zwar bei einem pH-Wert von etwa 1,8 ab, jedoch war lange unklar, welche zusätzlichen Mechanismen die ursprüngliche Vaguswirkung zu begrenzen in der Lage sind. Die Mög-

lichkeit, essentielle Aminosäuren im Chymus freizusetzen, in entsprechend geladener Form in die Schleimhaut aufzunehmen und dort in biogene Amine umzuwandeln, stellt diesen Gegenregulationsmechanismus dar. Dieser Mechanismus ist allerdings davon abhängig, daß die Aminosäuren in Abhängigkeit von der pH-Einstellung überhaupt resorbiert werden können.

Wie die vorliegende Untersuchung zusätzlich zu den vorausgegangenen Untersuchungen bestätigt, ist diese Aufnahme von der Säureproduktion im Magen entscheidend abhängig und wird davon mitgesteuert.

VII. A L L G E M E I N E Z U S A M M E N F A S S U N G

In einer Gruppenuntersuchung an je 10 bzw. 11 Patienten, gegenübergestellt einer Vergleichsgruppe aus 20 Patienten, wurde gezeigt, daß die essentiellen Aminosäuren Tyrosin und Tryptophan konzentrationsunabhängig eine säureproduktionsmindernde Wirkung nur dann haben, wenn sie vor Pentagastrinstimulation in den Magen eingebracht werden.

Erfolgt die Verabreichung von Tyrosin-Tryptophan nach vorausgegangener Pentagastrinstimulation, sind die essentiellen Aminosäuren hinsichtlich ihrer säureproduktionsmindernden Wirkung unwirksam. Das resultierende Bild des Gruppenverhaltens für Säureproduktion und Volumenbildung entspricht etwa dem einer Vergleichsgruppe, welche keine essentielle Aminosäuren im Zusammenhang mit Pentagastrinstimuation durch die Sonde in den Magen erhalten hat.

Die erhobenen Befunde werden anderen Arbeiten, die sich mit einer ähnlichen Fragestellung beschäftigt haben, gegenübergestellt und in ihrer Bedeutung besprochen.

Herrn Professor Dr.med. L. Maiwald danke ich herzlich für die Überlassung des Themas, die wohlwollende Beratung bei der Durchführung der Arbeit und die Übernahme des Referats.

Herrn Professór Dr.med. H.A. Kühn danke ich sehr für die Übernahme des Korreferats.

Frau H. Nowotny möchte ich für die immer bereitwillige Hilfe bei den praktischen Ausführungen meinen Dank aussprechen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ALBERT, R. — Die sekretionsstimulierende Wirkung von Tyrosin und Tryptophan im Chymus der Ratte
Vergleich zwischen intragastraler und intraarterieller Applikation der Aminosäuren
Med. Diss., Würzburg 1976

2. ALTAMIRANO, M.
CHIANG, L.
BRAVO, I. — Effect of sympathic stimulation on gastric secretion of pepsinogen
Am. J. Physiol. 199: 131-135 (1960)

3. ANDERSSON, S.
ELWIN, C.-E. — Relationship between antral acidity and gastrin releasing potency of chemical stimulants
Acta Physiol. Scand. 83: 437-445 (1971)

4. BAAR, H. — Noradrenalinbildung aus l-Tyrosin in der menschlichen Magenschleimhaut
Med. Diss., Würzburg 1978

5. BERGMAN, J.
PERSSON, K.Ö.U.
WETLING, H. — The anti-proteolytic action of some antacids
Acta Med. Scand. 172/5: 637-640 (1962)

6. BICKEL, A. — Über den Einfluß von Eiweißabbauprodukten auf die Magensaftsekretion
Arch. f. Verd.Kr. 46: 70-80 (1929)

7. BRAMSTEDT, F. — Neue Untersuchungen zur proteolytischen Leistung des Magensaftes
Dtsch. Arch. f. Klin. Med. 197: 537-542 (1950)

8. BRAMSTEDT, F. — Die Proteolyse im anaziden Magen
Die med. Wschr. 675-678 (1953 I)

9. BUCHS, S. — Die proteolytischen Fermente des Magens - Ihre Eigenschaften und ihre Bedeutung für die Eiweißspaltung
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde
Hrsg.: L. Heilmeyer, A.-F. Müller, A. Prader, R. Schoen:
N.F., Bd. XXX: 159-233 (1970)

10. BUCHS, S.
Das Problem der Eiweißspaltung im Magen nach der Entdeckung der neuen Pepsine
Dtsch. med. Wschr. 96: 511-517 (1971 I)

11. BUCHS, S.
Das ungelöste Problem der Eiweißspaltung im Magen
Dtsch. med. Wschr. 98: 1372-1376 (1973)

12. BUCHS, S.
FREUDENBERG, E.
Die Rolle des Kathepsins bei der Eiweißverdauung
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde
Hrsg.: H. Assmann, A. Schittenhein, R. Schoen, E. Glanzmann, B. de Rudder:
N.F., Bd. LI: 544-562 (1951)

13. CUMMING, J.D.
HAIGH, A.L.
HARRIES, E.H.L.
NUTT, M.E.
A study of the gastric secretion and blood flow in the anaesthetized dog
J. Physiol. 168: 219-233 (1963)

14. CURWAIN, B.P.
HOLTON, P.
The effects of isoprenaline and noradrenaline on pentagastrin-stimulated gastric acid secretion and mucosal blood flow in the dog
Br. J. Pharmac. 46: 225-233 (1972)

15. DAHLIN, C.G.
Die Beeinflussung der stimulierten Säuresekretion des Magens durch Vorausgabe von Antazidum-Tyrosin
Med. Diss., Würzburg 1977

16. DAVENPORT, H.W.
The secretion of acid by the gastric mucosa
Gastroenterology 1: 383-389 (1943)

17. DAVENPORT, H.W.
Physiologie der Verdauung
Schattauer, Stuttgart 1971

18. DEMLING, L.
Der kranke Magen
Urban u. Schwarzenberg, München - Berlin - Wien 1970

19. DEMLING, L.
CLASSEN, M.
Einfluß gastrointestinaler Hormone auf Säuresekretion und Schleimhautdurchblutung des menschlichen Magens
Mod. Gastroenterology
Ed. O. Gregor, O. Riedl: 99-102
Schattauer, Stuttgart 1969

20. ESTLER, C.-J.
Grundlagen der Pharmakologie des Magens
Med. Welt 25: 487-491 (1974)

21. FREUDENBERG, E.
BUCHS, S.
Über die zweite Protease des Magensaftes, das Kathepsin
Schw. med. Wschr. 70: 249-250 (1940)

22. GASSMANN, R.
Die vereinfachte fraktionierte Magensaftuntersuchung nach Hatamin-reiz
Gastroenterologia 101: 202-214 (1964)

23. GHEORGHIU, Th.
FROTZ, H.
PHLIPPEN, R.
Zur quantitativen Beurteilung der Magensekretionsanalyse mit Pentagastrin
Med. Welt 21/43: 1867-1863 (1970)

24. GUTH, P.H.
SMITH, E.
Escape from vasoconstriction in the gastric microcirculation
Am. J. Physiol. 228: 1893-1895 (1975)

25. GUTH, P.H.
SMITH, E.
Neutral control of the gastric mucosal blood flow in the rat
Gastroenterology 69: 935-940 (1975)

26. HÄGGENDAHL, J.
The presence of dopamine in human gastric juice
Acta Physiol. Scand. 71: 127-128 (1967)

27. HEINZ, E.
Biochemie der Magensekretion
Gastroenterologica 107/1: 7-14 (1967)

28. JACOBSON, E.D.
The circulation of the stomach
Gastroenterology 48: 85-109 (1965)

29. JACOBSON, E.D.
SWAN, K.G.
GROSSMAN, M.I.
Blood flow and secretion in the stomach
Gastroenterology 52: 414-422 (1967)

30. JANSSON, G.
LUNDGREN, O.
MARTINSON, J.
Neurohumoral control of gastric blood flow
Gastroenterology 58: 425-429 (1970)

31. KEIDEL, W.D.
Kurzgefaßtes Lehrbuch der Physiologie
Georg Thieme, Stuttgart 1975

32. KINSCHER, M.
Einfluß der pH-Änderung auf die proteolytische Aktivität des Magensaftes in vitro
Med. Diss., Würzburg 1973

33. KLINGMÜLLER, V.
Biochemie, Physiologie und Klinik der Glutaminsäure
Cantor, Aulendorf 1955

34. KUTTER, D.
KROMBACH-MEYER, R.
Zweck der Pepsin- und Salzsäuresekretion im Magen
Th. d. Gegenw. 118: 334-342 (1979)

35. LINDENSCHMIDT, Th.-O.
BRAMSTEDT, F.
HEINRICH, W.-D.
Erkennung und Behandlung von Proteolysestörungen nach Gastroenterostomie und partieller Magenresektion
Dtsch. med. Wschr. 78: 472-480 (1953)

36. MAIWALD, L.
Erweiterte Verfahren der Magenfunktionsdiagnostik
Gastroenterologie u. Stoffwechsel
Thieme, Stuttgart 1973

37. MAIWALD, L.
Gastrale Maldigestion
Zeitschr. f. Gastroenterologie 13: 116-120 (1975)

38. MAIWALD, L.
BERG, W.
FICKEIS, G.
Gleichzeitige intragastrale Messung von Proteolyse und pH-Änderung im Magenchymus mit Hilfe des Autoanalyzers und der Endoradiosonde
Med. Welt 22/47: 1895-1897 (1971)

39. MAIWALD, L.
KITSCHENBERG, B.
Verdaulichkeit von Nahrungseiweiß verschiedener Herkunft durch menschlichen Magensaft
Sonderdruck aus "Zeitschrift für Ernährungswissenschaft" 4: 145-157 (1974)

40. MAIWALD, L.
RIES, W.
TURNER, F.
Beziehungen zwischen Proteolyse und neurovegetativer Steuerung der Magenfunktion
Sonderdruck aus "Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für innere Medizin" 81: 1241-1244 (1975)

41. MELZER, H.
WEBER, D.
WOTZKA, R.
Experimentelle Stimulation der Magensekretion durch Aminosäuren
Arzneim.-Forsch. 21/1: 107-110 (1971)

42. MERTEN, R.
Die Klinik und Chemie der Proteinasen des menschlichen und tierischen Organismus, ihre besondere Bedeutung in seinen Abwehrleistungen und in der klinischen Diagnostik
Ergebnisse der Inneren Medizin und Kinderheilkunde,
N.F., Bd. II: 49-144 (1951)

43. MERTEN, R.
RATZER, H.
Zur Bestimmung proteolytischer Fermente im menschlichen und tierischen Organismus, zugleich eine Methode zur Erfassung des Kathepsins und Pepsins im Magen und Harn sowie des Trypsins im Duodenum
Dtsch. Zeitschrift f. Verd.- u. Stoffwechselkr. 10: 87-96 (1950)

44. MERTEN, R.
RATZER, H.
KLEFFNER, U.
Das Magenkathepsin des Erwachsenen in seiner Bedeutung für die Verdauung der Nahrungsproteine
Klin. Wschr. 27: 37-38 (1949)

45. MIEDERER, S.E.
DEYHLE, P.
OTTENJANN, R.
Gegenseitiger Einfluß intestinaler Hormone auf die Magensekretion
Med. Welt 21/43: 1865-1867 (1970)

46. OTTENJANN, R.
Die Physiologie der Magensekretion und ihre klinische Bedeutung
Münchener med. Wschr. 109: 2063-2067 (1967)

47. OTTENJANN, R.
Moderne Sekretionsanalysen des Magens
Fortschr. Med. 86/24: 1087-1090 (1968)

48. PHILLIP, J.
CLASSEN, M.
Wechselwirkungen gastrointestinaler Hormone
Med. Welt 25/12: 495-497 (1974)

49. REIN-SCHNEIDER
Physiologie des Menschen
Springer, Berlin - Heidelberg - New York 1966

50. RODEWYK, L.
SURMANN, Th.
Über die therapeutische Beeinflussung der Magensekretion durch Aminosäuren
Dtsch. med. Wschr. 88/35: 1689-1694 (1963)

51. SCHLAMOWITZ, M.
PETERSON, L.U.
Studies on the optimum pH for the action of pepsin on "native" and denatured bovine serum albumin and bovine hemoglobin
J. Biol. Chem. 234/12: 3137-3145 (1959)

52. SPRINGER, G.F.
Zur Frage der Wirkung des Kathepsins und Pepsins des menschlichen Magensaftes
Biochem. Zeitschr. 321: 107-141 (1950)

53. SWAN, K.G.
JABOCSON, E.D.
Gastric blood flow and secretion in conscious dogs
Am. J. Physiol. 212: 891-896 (1967)

54. TAGAWA, J.
Über die magensekretionserregende Wirkung der salzsauren Aminosäuren
I. Experimente am Menschen
Biochem. Zeitschr. 243: 330-354 (1931)

55. TILLING, W.
STEIN, G.
Klinische Erfahrung mit Pentagastrin
Med. Klin. 64/44: 2038-2043 (1969)

56. TOMATIS, H.P.
GUMRICH, H.
Eine neue Methode zur langdauernden Bindung überschüssiger Magensäure
Med. Welt 21: 1411-1415 (1970)

57. UVNÄS, B.
The part played by the pyloric region in the cephalic phase of gastric secretion
Acta Physiol. Scand. 4 (1942)

58. WEITBRECHT, W.-U.
WEIGEL, K.
Der Einfluß von l-Tryptophan auf die l-Dopa-Resorption
Dtsch. med. Wschr. 101: 20-22 (1976)

59. ZEPF, R.
Der Einfluß eines Antazidum-Tyrosin-Tryptophan-Gemisches auf die stimulierte Magensäuresekretion
Med. Diss., Würzburg 1979

L E B E N S L A U F

Am 12. Juli 1951 wurde ich in Kyyjärvi / Finnland als Tochter des Straßenbauunternehmers Paavo Lahtinen und seiner Frau Sirkka-Liisa Lahtinen, geb. Löytönen, geboren.

In den Jahren 1958 bis 1962 besuchte ich die Volksschule in Karstula.

1962 trat ich in die Oberschule für Jungen und Mädchen in Karstula ein, wo ich im Sommer 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Vom 1.2.1978 bis 31.1.1979 war ich in der Missionsärztlichen Klinik in Würzburg als Medizinalassistentin tätig.

Anschließend führte ich fünf Monate Vertretungen in landärztlichen Allgemeinpraxen durch, da es mir bislang nicht gelungen ist, die Erlaubnis zur Ausübung des ärztlichen Berufes nach § 10 der Bundesärzteordnung zu erlangen.

Würzburg, den 26. Oktober 1979

Taija-Liisa Lahtinen

Andreas Staudenraus Druckerei GmbH Münzstraße 4 8700 Würzburg